

doi:10.11751/ISSN.1002-1280.2018.12.11

猫 ω 干扰素研究进展

孙明洁¹,董国英²,张雪竹¹,胡桂学^{1*}

(1.吉林农业大学 动物科学技术学院,长春 130118;

2.北京师范大学 全球变化与地球系统科学研究院,北京 100875)

[收稿日期] 2018-08-29 [文献标识码] A [文章编号] 1002-1280 (2018) 12-0069-06 [中图分类号] S855.3

[摘要] 猫 ω 干扰素因其较高的抗病毒、抗增殖和抗肿瘤效果以及免疫调节作用引起广泛关注与研究。结合 ω 干扰素相关研究结果,综述猫 ω 干扰素的结构特征、生物学活性以及抗病毒的作用机制,综合分析其在临床上对 FCV、FHV-1、FIV、FCGS 及 FIP 等几种常见猫病毒病的治疗效果,以期为临床上寻求新型有效的动物抗病毒药物提供参考。

[关键词] 猫 ω 干扰素;抗病毒活性;作用机制;临床应用

Research Progress of FeIFN- ω

SUN Ming-jie¹, DONG Guo-ying², ZHANG Xue-zhu¹, HU Gui-xue^{1*}

(1. College of Animal Science and Technology, Jilin Agricultural University, Changchun 130118, China;

2. Global Change and Earth System Academy, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Corresponding author: HU Gui-xue, E-mail: Huguixue901103@163.com

Abstract: With the developing of the research on FeIFN- ω , its high antiviral, antiproliferative and antitumor effects, as well as immune regulation, has attracted widespread attention and research. Based on the related research results of IFN- ω , the structure, biological activity and antiviral mechanism of FeIFN- ω were reviewed in the paper. The therapeutic effects of FeIFN- ω on several common feline viral diseases, such as FCV, FHV-1, FIV, FCGS and FIP, were analyzed comprehensively in order to seek new and effective animal antiviral drugs in clinic.

Key words: FeIFN- ω ; antiviral activity; mechanism; clinical research

干扰素 (Interferon, IFN) 是一种由同属动物细胞产生,具有抗病毒作用的分泌性糖蛋白。IFN 的活性作用主要受机体细胞基因组的调控,是具有病毒防御、细胞生长、凋亡调节以及免疫激活等多功能的蛋白。IFN 家族的细胞因子,目前被认为是先

天免疫反应的重要组成部分,也是病毒感染的第一道防线^[1]。IFN 因在抗病毒、免疫调节、抗肿瘤等方面具有较好的效果被视为人和动物某些疾病和病毒感染的首选治疗性药物。1957 年由 Lsaacs 和 Lindenmann 首次发现了可以干扰病毒复制的生物

基金项目:十三五国家重点研发项目(2017YFD0501703,2016YFD0501002)

作者简介:孙明洁,硕士研究生,从事动物病毒学研究。

通讯作者:胡桂学。E-mail: Huguixue901103@163.com

活性物质,后命名为 IFN。根据与受体相结合的方式将其分为 I 型、II 型和 III 型,I 型干扰素包括 IFN- α 、IFN- β 、IFN- ε 、IFN- ω 、IFN- κ 、IFN- δ 、IFN- τ 和 IFN- ζ ,他们可通过相同的受体(干扰素- α/β 受体 1 [IFNAR1] 和 IFNAR2) 发挥一定的生物活性。II 型 IFN 中仅有 IFN- γ 亚型,由 T 淋巴细胞和自然杀伤细胞产生并对被感染的细胞进行识别后作出一系列的免疫反应。III 型 IFN 分为 IFN- λ 1、IFN- λ 2 和 IFN- λ 3,通过使用特殊的受体复合物来调节机体的免疫应答^[2-3]。

1985 年,干扰素 ω 首次从仙台病毒诱导的 Namalwa 细胞中克隆得到^[4]。IFN- ω 除了具有与 I 型干扰素类似的结构外,还存在相同的理化特性,如对胰蛋白酶和温度的高敏感性,以及在酸性条件下的 pH 稳定性^[5]。自 IFN- ω 被发现以来,因其种属特异性及更高效的抗病毒活性,一直是国内外研究的热点。现已鉴定出在猫科、猪、马、兔子、蝙蝠、牛和羊中均存在 IFN- ω ,犬和小鼠体内并未发现^[6]。1992 年,猫干扰素基因被 Nakamura 分离得到,一年后在猫 IFN- ω 基础上的重组干扰素药物研制成功并在日本上市,主要用于治疗猫杯状病毒及犬细小病毒病。有学者还针对 FeIFN- α 与 FeIFN- ω 的抗病毒活性进行比较研究,就 H9N2 亚型禽流感病毒(AIV)和犬瘟热病毒(CDV)两种病毒而言,FeIFN- ω 的抗病毒活性比 FeIFN- α 高 160 倍和 4 倍^[6]。近 20 年来,对于猫 IFN- ω 的研究虽已开展,但其研究的深度和广度仍比较有限,且难以广泛应用于临床治疗。鉴于猫 IFN- ω 所显示出高效、广谱的抗病毒能力,探索猫 IFN- ω 的抗病毒作用机制及其对猫病毒病在实际治疗上的深入研究至关重要。本文结合 IFN- ω 的相关研究成果对猫 ω 干扰素的结构特征、生物学活性及其临床上的应用进行综述,以期为临床上猫及其他动物病毒病的干扰素治疗提供参考。

1 猫 ω 干扰素(FeIFN- ω)的结构特征

FeIFN- ω 的基因结构与其他分泌蛋白基本相同,可分为 5' 端编码区、信号肽编码区、成熟肽编码区和 3' 端非编码区。其中 5' 端非编码区中含有

与基因转录的起始、调控与识别有关的序列。不同干扰素信号肽数目不同,FeIFN- ω 中含有来自残基 1~23 的氨基末端分泌信号序列^[7]。其作用是利用疏水性,使干扰素前体与细胞膜结合,最终将成熟的干扰素分泌至细胞外。综合其他 IFN- ω 的结构特点,FeIFN- ω 基因结构中无内含子和转录因子结合位点,且缺乏最终保守密码子,即 139 位脯氨酸密码子。含有几个保守的与生物活性至关重要的残基,如 161 位的精氨酸,1、99 和 100 位的半胱氨酸残基,7 个脯氨酸(4 个位于成熟蛋白的 4、26、39 和 117)^[8]。与其他哺乳动物不同的是,FeIFN- ω 的 13 个亚型中,均没有 N-糖基化识别位点。FeIFN- α 与 FeIFN- ω 的同源性为 94%,虽然两者之间的同源性很高,但它们之间的抗病毒、抗增殖以及免疫调节的活性存在着巨大差异,这可能与 FeIFN- ω 在 C 端含有 6 个额外保守氨基酸序列,除此之外,在 FeIFN- ω 2 和 FeIFN- ω 4 亚型中的 109 位有 7 个新的氨基酸的插入,插入位置与 FeIFN- α 相同,这使得 FeIFN- ω 具有比其他亚型更有效的抗病毒活性^[9-10]。

2 FeIFN- ω 的生物学活性

2.1 FeIFN- ω 抗病毒作用机制

正常细胞中,IFN 基因及其复制酶系统处于抑制状态,当细胞感染病毒后,细胞自身产生特殊因子,可以与 IFN 基因抑制物相结合,IFN 基因抑制状态解除,产生的 IFN 首先与特定的细胞表面受体相互作用,后诱导 IFN 刺激基因(ISGs)的表达,其中一些如信号蛋白、转录因子和凋亡蛋白等可以编码抗病毒的效应物或者趋化因子,可以进一步调控 IFN 的信号传导,IFN- ω 还可以诱导 MX1、ISG15、IFIT3 和 ISG56 基因的转录^[11]。通过干扰素介导的信号转导激活 I 型干扰素的主要通路—JAK-STAT 通路,进一步诱导抗病毒蛋白的产生,达到破坏病毒增殖的目的。抗病毒系统主要分为三种,2'-5'寡腺苷酸合成酶/RNaseL 系统;该系统包含 2'-5'寡腺苷酸合成酶、RNA 酶 L、2'-5'腺苷磷酸二酯酶三种独立的酶,病毒源的 dsRNA 可导致 RNaseL 的活化,RNaseL 可降解单链 RNA,从而抑制以 RNA 作为中介的病毒

复制,2'-5'寡腺苷酸二酯酶通过催化 2'-5'寡腺苷酸的降解调节整个抗病毒过程;MX 系统:可在转录水平通过干扰病毒聚合酶活性,干扰负链病毒的复制,其具体机理尚不完全清楚;PKR 系统:PKR 的基因表达是 IFN 通过刺激启动子区 ISRE 与 GAS 介导完成的。PKR 的氨基末端的 2 个保守的 dsRNA 结合位点,能导致 PKR 的构像结构改变,从而激活酶活性,迅速刺激 PKR 基因的表达,达到抗病毒作用^[12]。总之,IFN- ω 发挥抗病毒作用,主要是通过抗病毒基因表达使细胞达到破坏病毒增殖的状态达成的。

I 型干扰素受体 (IFNR) 在抗病毒作用机制中,也起着至关重要的作用。所有 I 型 IFN 只与 IFNR 结合,相互竞争 IFNR 上的结合位点,不同的 IFN-IFNR 复合物会启动不同的信号传导途径。有研究表明 feIFN- α 与 feIFN- ω 在 IFNAR2 上有不同的结合位点,且 feIFN- ω 与 IFNAR2 的相对亲和力更高,这表明抗病毒活性可能与 IFN 与 IFNR 间的亲和力有关^[13]。

2.2 调节先天免疫反应 有证据表明 FeIFN- ω 可能与非特异性免疫反应有关,可使急性期蛋白(血清淀粉样蛋白-A、 α -1 糖蛋白和 C 反应蛋白)的存活时间增长,巨噬细胞的吞噬活性及自然杀伤细胞的活性均增加,机体病毒的排泄量减少^[14]。同时增加的 ISG、Mx 蛋白和 ZAPS 的数量,增强先天免疫信号传导,这一系列的变化表明 IFN- ω 可以引发机体的先天免疫反应,增强巨噬细胞对抗原的吞噬能力。Leal 等用 IFN- ω 处理细胞后, Mx-1、ISG15、IFIT3 和 ISG56 因子的表达量均呈上升趋势^[15]。用重组猫 IFN- ω (rFeIFN- ω) 通过皮下注射或口服的方式处理感染猫免疫缺陷病毒 (FIV) 实验组动物,结果显示 rFeIFN- ω 可以显著影响 IL-6 的产生。皮下注射组动物体内 IL-6 血浆水平降低,原病毒载量增加,而口服组中 IL-6 mRNA 表达量降低。然而,该疗法对已达到病毒血症期的动物及其他细胞因子 (IL-1、IL-4、IL-10、IL-12P40、IFN- γ 和肿瘤坏死因子- α) 的表达没有影响^[15]。因此,FeIFN- ω 可以参与先天免疫,并且可以进一

步抑制病毒复制并发挥其抗病毒活性,但其具体的调控方式尚未明确,有待进一步研究。

2.3 抗增殖和抗肿瘤活性 大量动物试验表明,IFNs 具有诱导细胞分裂周期停滞和细胞凋亡的抗细胞增殖作用,该作用可从一个细胞向临近的细胞移动,从而达到抑制肿瘤生长及复发转移的作用^[16]。IFNs 还可以直接抑制自身恶性细胞增殖,或者通过间接调节细胞毒效应细胞,达到抗肿瘤效应。当 rFeIFN- ω 用于治疗猫乳腺癌细胞时,呈现出了剂量依赖性、物种特异性以及靶细胞特异性,且可以与其他常规抗癌药物共同作用,可以更好的发挥药性。该研究证明,rFeIFN- ω 有着出色的抗肿瘤活性,具有可以成为猫乳腺癌首选治疗药物的潜质^[17]。

3 rFeIFN- ω 的临床应用

随着进一步研究,探索出更多 FeIFN- ω 及 rFeIFN- ω 在临床上还可以治疗的其他种属动物病毒性疾病迫在眉睫。有研究将 FeIFN- ω 序列与杆状病毒载体构建出的重组质粒在家蚕幼虫中表达,所制成的 rFeIFN- ω 作为免疫调节剂已在日本和澳大利亚等国用于治疗猫细小病毒 (FeLV)、犬细小病毒 (CPV) 及和猫免疫缺陷病 (FIV)。有实验证明该重组干扰素还可用于治疗猫杯状病毒 (FCV) 和猫疱疹病毒-1 (FHV-1),且可获得较好的疗效^[18]。rFeIFN- ω 的治疗可分为三个疗程,每天 5 次皮下注射 (1 MU/kg),分别从第 0、14 和 60 天开始进行治疗^[19]。然而,由于该治疗方案相对昂贵耗时,且皮下给药伴有一些轻微的如发烧、嗜睡、腹泻和呕吐等不良反应使其在临床上的进一步推广受到了限制。目前有研究提出可以用口服或粘膜给药的方式替代皮下注射,解决了皮下注射产生的副作用,这一研究使 rFeIFN- ω 在兽医临床中的应用成为可能,但如何更好的增强 rFeIFN- ω 的治疗效果、降低的生产成本,成为未来研究的新方向。

4 FeIFN- ω 及 rFeIFN- ω 对常见猫病毒病影响的研究

FCV 是猫常见病原体,可导致口腔溃疡或上呼吸道疾病,严重时引发致命性全身性疾病。目前仍

然没有可以直接用于治疗 FCV 的抗病毒药物。Lee 等通过研究证明,红参提取物或者人参皂苷可以使 IFN- ω 、Mx 等细胞因子的相对表达量显著上升,以此来抑制 FCV 病毒的复制,达到免疫效果^[20-21]。rFeIFN- ω 对 FCV 阳性猫也具有一定的治疗效果,有研究利用 rFeIFN- ω 对 160 只阳性猫进行治疗,静脉注射 2.5 或 5 MU/kg rFeIFN- ω 每日 3 次,7 d 内观察其临床症状有所改善,幼猫无法进食的现象有所缓解。部分研究证明,rFeIFN- ω 也可以通过抑制 FHV-1 的复制达到治疗效果。一项研究中,用注射剂量为 0.5 $\mu\text{m}/\text{mL}$ 的 FeIFN- ω 对 20 只感染 FHV-1 的幼猫进行治疗,3 周后观察眼部症状明显缓解。但在 2007 年巴林等的研究中,用 rFeIFN- ω 对猫进行治疗,7 d 后实验组动物的急性病毒性上呼吸道疾病的临床症状并没有得到改善^[22]。因此,还需要更多研究来验证 rFeIFN- ω 在体内有治疗 FHV-1 的作用。

FeLV 属于内源性逆转录病毒,可引起多种免疫抑制性疾病,如严重厌食症、缺钙和渐进性虚弱^[23]。有研究用 rFeIFN- ω 处理被 FeLV 感染的 FL74 细胞,评估细胞感染病毒颗粒的数量,结果发现 rFeIFN- ω 降低了逆转录酶的活性^[24],这表明 rFeIFN- ω 可以通过影响 FeLV 的转录来抑制病毒增殖,并增加了感染细胞中细胞凋亡和死亡率,从而达到治疗效果^[25]。同属猫免疫系统疾病的 FIV 是一种猫慢性病毒,于 1987 年首次发现,其基因组结构与人类艾滋病病毒相似。全球大约有 7% 的猫存在同时感染 FeLV 与 FIV 的现象^[26]。rFeIFN- ω 可显著降低感染猫的临床评分和死亡率,并改善异常血液学参数(红细胞计数、红细胞压积和白细胞计数),口服 rFeIFN- ω 也可使感染 FIV 的猫临床症状得到改善,虽然机体内的病毒载量并没有显著变化,但仍可证明口服 rFeIFN- ω 可使机体获得有效的免疫调节,可能成为治疗 FIV 病毒的有效替代药物^[27]。

猫慢性龈口炎综合征(FCGS)是一种多因素诱发疾病。Henet 等研究表明,口服 rFeIFN- ω 可有效缓解 FCGS 的尾部造口性牙龈炎及牙龈炎等临

床症状,相比于常规皮质类固醇具有更好的镇痛效果。同时它对患有 FCGS 的 II 型糖尿病猫也有一定效果,口腔症状及所需的胰岛素剂量与干扰素的治疗剂量呈正相关,与 Henet 等的研究结果一致,表明口服干扰素可以总体缓解 FCGS 所造成的疼痛感^[28]。猫传染性腹膜炎(FIP)是一种由猫冠状病毒引起的免疫介导疾病^[29]。有研究显示,12 只疑似感染 FIP 的猫,每隔 1 d 用 10^6 U/kg 的 FeIFN- ω 治疗,症状缓解后,改为每周注射 1 次,经治疗后其中有 4 只寿命超过两年。Ritz 等在进行的后续研究中,增加了空白对照组,但干扰素组与对照组治疗的猫的存活时间之间没有明显差异,但 FeIFN- ω 治疗组淋巴细胞计数明显降低,FeIFN- ω 组的 1 只猫存活 >3 个月。这些结果表明,FeIFN- ω 也可能治疗 FIP 但剂量和免疫途径还有待进一步研究^[30]。

5 结 语

干扰素是所有抗病毒药物中最为广谱、高效、生物学活性广泛的特效治疗性药物。除了抗病毒、抗增殖和抗肿瘤作用外,还具有可以刺激多种免疫细胞如 NK 细胞、T 细胞、巨噬细胞的产生,诱导细胞凋亡基因的表达以及调节细化的特点,其制剂的毒性和副作用较低,具有极大的研究及推广潜力。目前已知的 FeIFN- ω 及其基因工程制品,在临床中仅被注册用于治疗 FeLV 和 FIV 感染,但已有实验证明,其在治疗其他病毒感染或疾病如:FCV、FHV-1、FIV、FCGS 及 FIP 时仍有着相当大的治疗效果,且疗效优于当前普遍临床用 FeIFN- α 。因此,进一步对 FeIFN- ω 的调控机制、生物学活性、猫源病毒及其他种属病毒的抗病毒活性的探索至关重要。

虽然,它还存在着长期注射治疗导致治疗成本高昂,副作用大,且在高剂量使用时的安全性仍待研究证实等缺陷,但诸多优点使其仍拥有巨大的临床应用价值。总之,FeIFN- ω 的进一步研究对猫及其他各类动物疾病的预防与治疗发挥重要的作用,相信不久的将来价格低廉的干扰素将在临床上得以广泛的应用。

参考文献:

- [1] Sadler A J, Williams B R. Interferon-inducible antiviral effectors [J]. *Nature Reviews Immunology*, 2008, 8(7): 559-568.
- [2] Tian L, Zhao P, Ma B, *et al.* Cloning expression and antiviral bioactivity of red-crowned crane interferon- α [J]. *Gene*, 2014, 544(1): 49-55.
- [3] Cheng G, Chen W, Li Z, *et al.* Characterization of the porcine alpha interferon multigene family [J]. *Gene*, 2006, 382(11): 28.
- [4] Freaney J E, Zhang Q, Yigit E, *et al.* High-density nucleosome occupancy map of human chromosome 9p21-22 reveals chromatin organization of the type I interferon gene cluster [J]. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2014, 34(9): 676-685.
- [5] An D, Guo Y, Bao J, *et al.* Molecular characterization and biological activity of bovine interferon- ω 3 [J]. *Research in Veterinary Science*, 2017, 115:125-131
- [6] Yang L M, Xue Q H, Sun L, *et al.* Cloning and characterization of a novel feline IFN- ω [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2007, 27(2): 119-127.
- [7] He X, Korytar T, Schatz J, *et al.* Anti-lyssaviral activity of interferons κ and ω from the serotine bat, *Eptesicus serotinus* [J]. *Journal of Virology*, 2014, 88(10): 5444-5454.
- [8] Adolf G R, Maurerfog I, Kalsner I, *et al.* Purification and characterization of natural human interferon omega 1. Two alternative cleavage sites for the signal peptidase [J]. *Journal of Biological Chemistry*, 1990, 265(16): 9290-9295.
- [9] Taira O, Suzuki M, Takeuchi Y, *et al.* Expression of feline interferon-alpha subtypes in *Esherichia coli*, and their antiviral activity and animal species specificity [J]. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2005, 67(5):543-545.
- [10] Nakamura N, Sudo T, Matsuda S, *et al.* Molecular cloning of feline interferon cDNA by direct expression [J]. *Journal of the Agricultural Chemical Society of Japan*, 1992, 56(2): 211-214.
- [11] Luo X, Guo Y, Bao J, *et al.* Characterization and antiviral activities of a novel bovine IFN- ω 24 [J]. *Molecular Immunology*, 2015, 66(2): 357-363.
- [12] 王鸿宾, 贾晓娟, 杨利敏, 等. 新型猫源干扰素 FeIFN- ω 与干扰素 FeIFN- α 的表达及抗病毒活性比较 [J]. *生物工程学报*, 2008, 24(9):1556-1560.
- Wang H B, Jia X J, Yang L M, *et al.* Comparison of antiviral activity between FeIFN- ω and FeIFN- α [J]. *Chinese Journal of Biotechnology*, 2008, 24(9):1556-1560.
- [13] Xue Q, Yang L, Liu X, *et al.* Molecular characterization of feline type I interferon receptor 2 [J]. *Journal of Interferon & Cytokine Research the Official Journal of the International Society for Interferon & Cytokine Research*, 2010, 30(2): 81-88.
- [14] Doménech A, Miró G, Collado V M, *et al.* Use of recombinant interferon omega in feline retrovirogenesis; from theory to practice [J]. *Veterinary Immunology & Immunopathology*, 2011, 143(3): 301-306.
- [15] Leal R O, Gil S, Duarte A, *et al.* Evaluation of viremia, proviral load and cytokine profile in naturally feline immunodeficiency virus infected cats treated with two different protocols of recombinant feline interferon omega [J]. *Research in Veterinary Science*, 2015, 99: 87-95.
- [16] Dong A, Guo Y, Bao J, *et al.* Molecular characterization and biological activity of bovine interferon- ω 3 [J]. *Research in Veterinary Science*, 2017, 115: 125.
- [17] Villaverde M S, Gilcardeza M L, Glikin G C, *et al.* Interferon- β lipofection II. Mechanisms involved in cell death and bystander effect induced by cationic lipid-mediated interferon- β gene transfer to human tumor cells [J]. *Cancer Gene Therapy*, 2012, 19(19): 420-430.
- [18] De Mari K, Maynard L, Sanquer A, *et al.* Therapeutic effects of recombinant feline Interferon- ω on feline leukemia virus (FeLV)-infected and FeLV/feline immunodeficiency virus (FIV)-coinfecting symptomatic cats [J]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2004, 18: 477-482.
- [19] Hennes P R, Camy G A L, Mcgahie D M, *et al.* Comparative efficacy of a recombinant feline interferon omega in refractory cases of calicivirus-positive cats with caudal stomatitis: a randomised, multi-centre, controlled, double-blind study in 39 cats [J]. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 2011, 13(8): 577-587.
- [20] Ballin A C, Schulz B, Helps C, *et al.* Limited efficacy of topical recombinant feline interferon- ω for treatment of cats with acute upper respiratory viral disease [J]. *Veterinary Journal*, 2014, 202(3): 466-470.
- [21] Lee M H, Seo D J, Kang J H, *et al.* Expression of antiviral cytokines in Crandell-Reese feline kidney cells pretreated with Korean red ginseng extract or ginsenosides [J]. *Food & Chemical Toxicology*, 2014, 70(2): 19-25.
- [22] Haid C, Kaps S, Gönczi E, *et al.* Pretreatment with feline interferon omega and the course of subsequent infection with feline herpesvirus in cats [J]. *Veterinary Ophthalmology*, 2007, 10

- (5): 278-284.
- [23] Möstl K, Egberink H, Addie D, *et al.* Prevention of infectious diseases in cat shelters: ABCD guidelines[J]. *Journal of Feline Medicine & Surgery*, 2013, 15(7): 546-554.
- [24] Terry A, Kilbey A, Naseer A, *et al.* Barriers to infection of human cells by feline leukemia virus: insights into resistance to zoonosis[J]. *Journal of Virology*, 2017, 91(5): JVI.02119-16.
- [25] Westman M E, Malik R, Hall E, *et al.* The protective rate of the feline immunodeficiency virus vaccine: an Australian field study [J]. *Vaccine*, 34 (2016) :4752-4758.
- [26] Willett B J, Hosie M J. Feline leukaemia virus: Half a century since its discovery[J]. *Veterinary Journal*, 2013, 195(1):16.
- [27] Gil S, Leal R O, Megahie D, *et al.* Oral Recombinant feline interferon-omega as an alternative immune modulation therapy in FIV positive cats: clinical and laboratory evaluation[J]. *Research in Veterinary Science*, 2014, 96(1):79.
- [28] Mihaljevic S Y. First clinical experiences with omega-interferon in the treatment of chronic gingivitis-stomatitis-oropharyngitis of cats[J]. *Der Praktische Tierarzt*, 2003, 84(5): 350-363.
- [29] Benetka V, Kubber-Heiss A, Kolodziejek J, *et al.* Prevalence of feline coronavirus types I and II in cats with histopathologically verified feline infectious peritonitis [J]. *Vet Microbiol*, 2004, 99: 31-42.
- [30] Ritz S, Egberink H, Hartmann K. Effect of feline interferon-omega on the survival time and quality of life of cats with feline infectious peritonitis[J]. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2007, 21(6): 1193-1197.

(编辑:李文平)